

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11)

Veröffentlichungsnummer:

0 101 582
A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **83107636.9**

(51) Int. Cl.³: **C 07 D 241/40, C 07 D 241/44,**
A 23 K 1/16, A 61 K 31/495

(22) Anmeldetag: **03.08.83**

(30) Priorität: **14.08.82 DE 3230273**

(71) Anmelder: **BAYER AG, Zentralbereich Patente, Marken und Lizenzen, D-5090 Leverkusen 1, Bayerwerk (DE)**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung: **29.02.84**
Patentblatt 84/9

(84) Benannte Vertragsstaaten: **AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE**

(72) Erfinder: **Voegel, Herbert, Dr., Martin-Buber-Strasse 41, D-5090 Leverkusen 3 (DE)**
Erfinder: **Siebeking, Hans Ulrich, Dr., An den Ruthen 4, D-5000 Köln 80 (DE)**

(54) **Lichtstabilisierte Chinoxalin-di-N-oxide.**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft Chinoxalin-di-N-oxide, enthaltend chemische Substanzen, die Licht im Wellenbereich von 200 bis 450 nm absorbieren.

Antibiotisch wirksame Chinoxalin-di-N-oxide werden vornehmlich als Wachstumsförderer oder als Arzneimittel in der Tiermedizin verwendet.

Bevorzugt betrifft die Erfindung wäßrige Chinoxalin-di-N-oxid-Lösungen, die chemische Substanzen mit Absorptionsbereichen von 300 bis 400 nm enthalten.

EP 0 101 582 A1

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

5090 Leverkusen, Bayerwerk

Zentralbereich

Patente, Marken und Lizenzen Ad/Hed-c

Lichtstabilisierte Chinoxalin-di-N-oxide

Die Erfindung betrifft Chinoxalin-di-N-oxide, enthaltend chemische Substanzen, die Licht im Wellenbereich von 200 bis 450 nm absorbieren.

Antibiotisch wirksame Chinoxalin-di-N-oxide werden vornehmlich als Wachstumsförderer oder als Arzneimittel in der Tiermedizin verwendet. Bei der Aufzucht von Geflügel ist die Applikation von Arzneimitteln über das Trinkwasser der Vögel üblich, desgleichen aber auch bei Schweinen u.a. Dazu ist eine Lösung des Wirkstoffes im Wasser vorteilhaft, weil eine homogene Verteilung gewährleistet ist und sich zum Beispiel keine Wirkstoffteilchen in der Tränke absetzen und verloren gehen oder Düsen verstopfen können.

Lösungen der Chinoxalin-di-N-oxide in Wasser sind aber nicht sehr lichtstabil. Unter Lichteinfluß wird der Wirkstoff - je nach Lichtintensität und Konzentration des Wirkstoffes - in weniger als 1 Stunde über die Hälfte zerstört.

Es besteht daher ein großes Interesse daran, Lösungen dieser Wirkstoffklasse gegenüber dem Lichteinfluß zu stabilisieren.

Le A 21 482-Ausland

Die Stabilisierung wäßriger Wirkstoff-Formulierungen durch Lichtschutzmittel z.B. UV-Absorber ist bekannt. So ist z.B. in der US-PS 4 171 355 eine Pyrethroid-Formulierung zur Bekämpfung von Zecken beschrieben, die durch
5 Zusatz von Benzophenon-Derivaten stabilisiert wird.

In der DE-OS 2 615 646 wird ebenfalls die zusätzliche Stabilisierung von mikroverkapseltem Pyrethroid durch Zusatz von Benzophenon-Derivaten beschrieben.

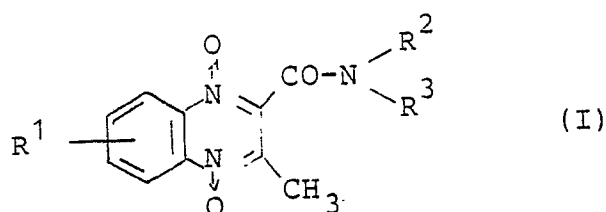
A.F. Asker et al. beschreiben die Licht-Stabilisierung
10 von parenteralen Reserpin-Lösungen durch p-Aminobenzoesäure (Pharmazie 26, 90-92, (1971)).

Die Erfindung betrifft Chinoxalin-di-N-oxide, die durch chemische Substanzen, die Licht im Wellenbereich von 200 bis 450 nm absorbieren, gegenüber Abbau durch Licht sta-
15 bilisiert sind.

Bevorzugt sind Chinoxalin-di-N-oxide, enthaltend chemische Substanzen, die Licht im Wellenbereich von 200 bis 450 nm absorbieren und, gemessen an einer 100 ppm Chinoxalin-di-N-oxid und 100 ppm absorbierende Substanz
20 enthaltenden wäßrigen Lösung bei 1-stündiger Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlänge 366 nm (Desagalampe für Dünnschichtplatten Abstand 15 cm) den Abbau des Chinoxalin-di-N-oxids um mindestens 50 % erhöhen.

Weiterhin bevorzugt betrifft die Erfindung wäßrige
25 Chinoxalin-di-N-oxid-Lösungen, die chemische Substanzen mit Absorptionsbereichen von 300 bis 400 nm enthalten.

Als Chinoxalin-di-N-oxide werden solche der Formel I

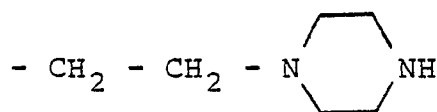


eingesetzt, in der

R¹ für ein Wasserstoff- oder Chloratom oder eine niedere Alkyl- oder niedere Alkoxygruppe steht,

5 R² für einen gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, niedere Alkoxy-, niedere Alkylamino- oder niedere Dialkylaminogruppe substituierten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder die Gruppe

10

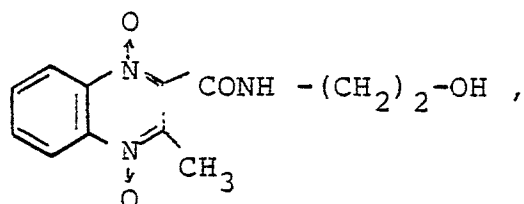


steht und

15 R³ für ein Wasserstoffatom oder einen gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, niedere Alkoxy-, niedere Alkylamino- oder niedere Dialkylaminogruppe substituierten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht und worin R² und R³ gemeinsam mit dem Amidstickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Piperazinorest bilden können; wobei
20 der letztere in 4-Stellung durch einen niederen Alkylrest substituiert sein kann, der seinerseits

durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, und wobei man unter niederen Alkyl- oder Alkoxygruppen stets solche mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen versteht.

- 5 Besonders bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Präparationen das auch unter dem Namen Olaquinox bekannte Chinoxalin-di-N-oxid der Formel



das in der Tierernährung eine bedeutende Rolle spielt.

- 10 Ein deutlicher Lichtschutz wird erfindungsgemäß mit Substanzen erzielt, die Licht im Extinktionsbereich von 200 bis 450 nm absorbiert.

Es ist dabei nicht von Bedeutung, zu welcher chemischen Substanzklasse diese Substanzen gehören. So können Substanzen aus der Klasse der Chinolin-Derivate eine Schutz-

15 Wirkung für die hier erwähnten Wirkstoffe haben, z.B. N,N'-Bis-[1-methylchinolylium-methylsulfat-(6)] (Quiuroniumsulfat), Substanzen aus der Klasse der Isoxanthone wie das bekannte Fluorescein, Azofarbstoffe wie

20 z.B. Tartrazin, Polyene wie z.B. die Annatto-Farbstoffe; Flavone wie das natürlich vorkommende Rutin schützen die löslichen Chinoxalin-di-N-oxide ebenfalls gegen Licht-Abbau.

Der Lichtschutz ist von der Menge der zugesetzten Substanz abhängig. Sie beträgt normalerweise das 0,1- bis 10-fache der Chinoxalin-di-N-oxid-Menge, bevorzugt sollte die Substanz aber in einer Menge ähnlich dem verwendeten Chinoxalin-di-N-oxid wirksam werden.

Da die Wirkstoffe in einem Bereich von 25 ppm bis 500 ppm Verwendung finden, resultiert bei einem Einsatz der Farbstoffe in diesem Mengenbereich ein Lichtschutz.

Die schützenden Substanzen werden den Wirkstoffen oder den bestehenden Formulierungen z.B. wasserlöslichen Pulver oder Suspensionen einfach zugemischt. Natürlich können sie auch getrennt dem Wasser zugefügt werden.

Die folgenden Beispiele dienen zum Verdeutlichen der Erfindung.

15 Material und Methoden

1. Bestrahlungsbedingungen

Wässrige Lösungen mit 100 ppm Olaquinox wurden unter standardisierten Bedingungen bestrahlt:

Hierzu wurden 100 ml Lösung in offenen Kristallisations-
20 schalen (Ø: 7,5 cm, Schichtdicke: 2,2 cm) der Licht-
quelle (Abstand 15 cm) ausgesetzt.

2. Strahlungsquelle und -dauer

a) UV-Licht (langwellig, 366 nm) einer Desaga-Lampe
(für Dünnschichtplatten), Abstand zur Probe: 10 cm,
25 Strahlungsdauer: 1 h.

3. Konzentration der Additive

100 ppm

10 ppm

4. Analysenbedingungen

- 5 Der Wirkstoffgehalt wurde mittels DC-UV bestimmt, im
allgemeinen gelang die Abtrennung von den Zusätzen mit
Chloroform-Methanol (10 + 1) als Fließmittel. Im Falle
von Fluoreszein wurde Ethylacetat-Aceton-Ethanol-Diethyl-
amin (50 + 40 + 10 + 5) verwendet. Bei sehr starkem Wirk-
stoffabbau wurde der Wirkstoffgehalt visuell abgeschätzt
10 (Fleckvergleich auf DC-Platte), bei Konzentrationen 15 %
des Sollwertes wurde das Eluat vermessen.

Es wurden die in der folgenden Tabelle gezeigten Ergeb-
nisse erhalten.

Tabelle

Le A 21 482

Lichtschutz-Additiv	Konz. (ppm)	UV-Licht (366) 1h Olaquinox-Gehalt (% v.)	
		Anfang	100 ppm
Oaquinox ohne Lichtschutz	-	15	
Quinuroniumsulfat (generic Name)	100	39	
Tartrazin XX (Colour Index 2956, 19140)	100	29	
3,5,7, 3',4'-Pentahydroxyflavon-3-rutinosid (=Rutin=Vitamin P) wasserlöslich	100	30	
Fluorescein-Natriumsalz	100	34	
Wasserlösliches Bixin (= Norbixin, pflanzl. Farbstoff vom Carotinoid-Typ)	100	28	
Alizarinsulfonsaures Natrium	100	33	
o-Aminobenzoesäure	100	25	
2-Phenyl-benzimidazol-5-sulfonsaures Natrium	100	27	

0101582

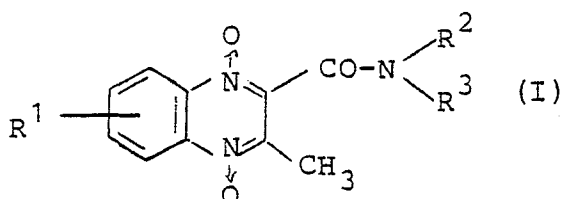
Patentansprüche

1. Chinoxalin-di-N-oxide, enthaltend chemische Substanzen, die Licht im Wellenbereich von 200 bis 450 nm absorbieren.
- 5 2. Chinoxalin-di-N-oxide, lichtstabilisiert durch chemische Substanzen, die Licht im Wellenbereich von 200 bis 450 nm absorbieren.
3. Chinoxalin-di-N-oxide nach Anspruch 1, enthaltend chemische Substanzen, die Licht im Wellenbereich
10 von 200 bis 450 nm absorbieren und, gemessen an einer 100 ppm Chinoxalin-di-N-oxid und 100 ppm absorbierende Substanz enthaltenden wäßrigen Lösung bei 1-stündiger Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlänge 366 nm, (Desaga-Lampe für Dünnschichtplatten Abstand: 15 cm) den Anteil des verbliebenen
15 Chinoxalin-di-N-oxids um mindestens 50 % erhöhen.
4. Chinoxalin-di-N-oxide nach Anspruch 1, enthaltend chemische Substanzen, die Licht im Wellenbereich von 300 bis 400 nm absorbieren.
- 20 5. Wäßrige Chinoxalin-di-N-oxid-Lösungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie gelöste chemische Substanzen enthalten, die Licht im Wellenbereich von 200 bis 450 nm absorbieren und gemessen an einer 100 ppm Chinoxalin-di-N-oxid und 100 ppm absorbierende Substanz enthaltenden wäßrigen Lösung bei 1-stündiger
25 Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlänge 366 nm, (Desaga-Lampe für Dünnschichtplatten Abstand: 15 cm)

den verbliebenen Anteil des Chinoxalin-di-N-oxids
um mindestens 50 % erhöhen.

6. Wäßrige Chinoxalin-di-N-oxid-Lösungen nach Anspruch
5, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge der che-
mischen Substanz, die Licht im Wellenbereich von
200 bis 450 nm absorbiert, das 0,1- bis 10-fache
des eingesetzten Chinoxalin-di-N-oxids beträgt.

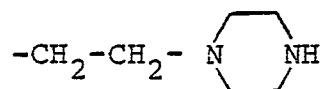
7. Wäßrige Chinoxalin-di-N-oxid-Lösungen nach Anspruch
5, dadurch gekennzeichnet, daß sie 2-Methyl-3-car-
bonsäureamidochinoxalin-1,4-di-N-oxide der allge-
meinen Formel I



worin

R^1 für ein Wasserstoff- oder Chloratom oder eine
niedere Alkyl- oder niedere Alkoxygruppe steht,

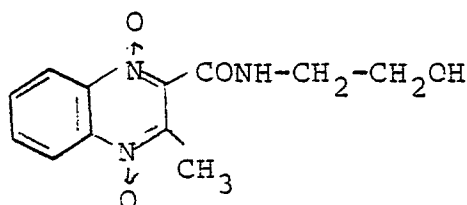
R² für einen gegebenenfalls durch eine Hydroxy-
niedere Alkoxy-, niedere Alkylamino- oder nie-
dere Dialkylaminogruppe substituierten gerad-
kettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis
6 Kohlenstoffatomen oder die Gruppe



steht und
R³ für ein Wasserstoffatom oder einen gegebenen-
falls durch eine Hydroxy-, niedere Alkoxy-,
niedere Alkylamino- oder niedere Dialkylamino-
gruppe substituierten geradkettigen oder ver-
zweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen
steht und worin R² und R³ gemeinsam mit dem
Amidstickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-
oder Piperazinorest bilden können; wobei der
letzte in 4-Stellung durch einen niederen
Alkylrest substituiert sein kann, und wobei man
unter niederen Alkyl- oder Alkoxygruppen stets
solche mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen versteht,

enthalten.

8. Wäßrige Chinoxalin-di-N-oxid-Lösungen nach Anspruch
5, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Verbindung
der Formel



enthalten.

9. Verwendung von wäßrigen Chinoxalin-di-N-oxid-Lösungen nach Anspruch 5 bei der Tieraufzucht.

5 10. Verfahren zur Herstellung von wäßrigen Chinoxalin-di-N-oxid-Lösungen gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff Chinoxalin-di-N-oxid gemeinsam mit einer chemischen Substanz, die Licht im Wellenlängenbereich von 200 - 450 nm absorbiert, gegebenenfalls unter Verwendung üblicher
10 Hilfs- und Trägerstoffe in eine geeignete Applikationsform überführt.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0101582
Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 83107636.9
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 3)
A	US - A - 3 908 008 (LEY et al.) * Zusammenfassung; Spalte 4, Zeilen 38-42 *	1,5,7,8	C 07 D 241/40 C 07 D 241/44 A 23 K 1/16 A 61 K 31/495
--			
A	DE - A - 1 954 226 (IMPERIAL CHEMICAL) * Anspruch 1 *	1,9	
--			
A	DE - A - 2 147 545 (PFIZER) * Anspruch *	9	
--			
A,D	US - A - 4 171 355 (STUBBS et al.) * Spalte 2, Zeile 66 - Spalte 3, Zeile 12; Spalte 7, Zeilen 12-20 *	1-4	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 3)
A,D	DE - A1 - 2 615 646 (MINNESOTA MINING) * Ansprüche 1,5,11 *	1-4	C 07 D 241/00 A 23 K A 61 K

Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 16-11-1983	Prüfer LUX
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet		E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie		D : in der Anmeldung angeführtes Dokument	
A : technologischer Hintergrund		L : aus andern Gründen angeführtes Dokument	
O : mündliche Offenbarung			
P : Zwischenliteratur		& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze			